

# BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-261612

(P2001-261612A)

(43)公開日 平成13年9月26日 (2001.9.26)

(51)Int.Cl.  
C 07 C 59/13  
A 61 K 31/192  
31/195  
31/216  
31/275

識別記号

F I  
C 07 C 59/13  
A 61 K 31/192  
31/195  
31/216  
31/275

テ-マード (参考)  
4 C 0 5 6  
4 C 0 8 6  
4 C 2 0 6  
4 H 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 21 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-79220(P2000-79220)  
(22)出願日 平成12年3月22日 (2000.3.22)

(71)出願人 000005887  
三井化学株式会社  
東京都千代田区霞が関三丁目2番5号  
(72)発明者 角田 秀俊  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内  
(72)発明者 深澤 信幸  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内  
(72)発明者 丸山 恵子  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

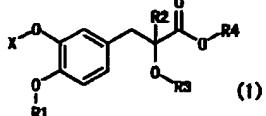
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カテコールプロピオン酸誘導体およびそれを有効成分として含有する核内レセプター作動薬

(57)【要約】

【課題】核内転写因子であるペルオキソゾーム増殖活性化受容体 (PPAR)  $\alpha$  または  $\gamma$  を活性化することによって、これらが関与する各種疾患、たとえば糖尿病、高脂血症および動脈硬化症等の予防または治療薬を提供すること。

【解決手段】下記一般式 (1) で示されるベンゾチオフェン誘導体を有効成分として含有する医薬を用いる。



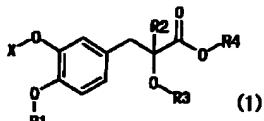
【効果】本発明化合物は、核内転写因子である PPAR  $\alpha$  または  $\gamma$  を強く作動させ、また、低毒性であることから PPAR  $\alpha$  または  $\gamma$  に関与する各種疾患に対する予防または治療薬として有用性が期待される。

1

## 【特許請求の範囲】

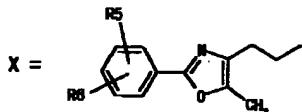
## 【請求項1】一般式(1)【化1】

## 【化1】

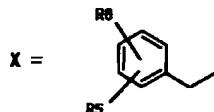


(式中、R1は炭素数1～4の低級アルキル基または置換されても良いフェニル基を示し、R2は水素原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルコキシ基または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R3は水素原子、炭素数1～10のアルキル基、フェニル基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基または置換されても良いフェニル基を示し、R4は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、置換されても良いベンジル基または置換されても良いフェニル基を示し、Xは炭素数3～10のアルキル基、置換されても良いフェニル基、【化2】、【化3】、【化4】、【化5】、【化6】、【化7】または【化8】

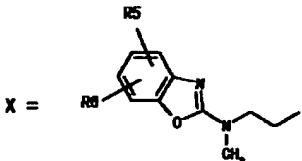
## 【化2】



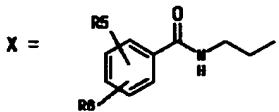
## 【化3】



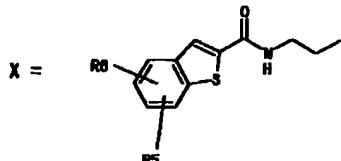
## 【化4】



## 【化5】

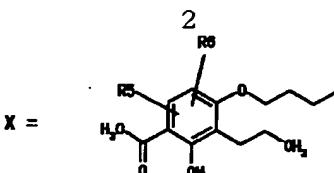


## 【化6】

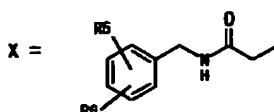


## 【化7】

10



## 【化8】

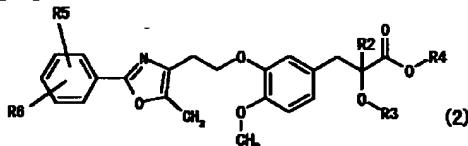


で表される置換基を示す。ただし、ここでいうR5およびR6は互いに独立して水素原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ニトロ基、ハログン原子、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、置換されても良いフェニル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、置換されても良いアミノ基置換されてもよいカルバモイル基または置換されても良いアミジノ基を示す。)で表されるカテコールプロピオン酸誘導体または

20 薬理学的に許容される塩。

## 【請求項2】一般式(2)【化9】

## 【化9】



(式中R2、R3、R4、R5、R6は請求項1と同義。)で表されるカテコールプロピオン酸誘導体または

30 薬理学的に許容される塩。

【請求項3】請求項1または2に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する核内転写因子であるペルオキソゾーム増殖活性化受容体(PPAR) $\alpha$ または $\gamma$ 作動薬。

【請求項4】請求項1または2に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する糖尿病予防または治療薬。

【請求項5】請求項1または2に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する高脂血症予防または治療薬。

40 または治療薬。

【請求項6】請求項1または2に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する動脈硬化症予防または治療薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生体内の各種細胞に対して核内転写因子であるペルオキソゾーム増殖活性化受容体(以下PPARと称す) $\alpha$ または $\gamma$ 活性化することによって薬理作用を示す各種疾患の予防または治療

50 薬に有効な新規フェニルプロピオン酸誘導体に関するも

のである。ここでの各種疾患とは、特に糖尿病における血糖低下作用または脂質低下作用、糖尿病における合併症、高脂質血症、動脈硬化症、各種血栓症等を示し、さらには慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アレルギー性疾患、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クーロン病、敗血症、敗血症性ショック、ケアラ・結核症、多発性硬化症、D I C等の虚血性血管障害、大脳マラリア、肝炎、癌、自己免疫疾患および癌やエイズ等のウイルス性疾患で問題となる悪液質等の広範な炎症性疾患を示す。

## 【0002】

【従来の技術】糖尿病患者は、最近の生活習慣の変化から増大傾向にあり、我が国では700万人近くの罹患者が、境界領域まで含めると1300万人以上の患者がいると言われている（最近の厚生省糖尿病調査研究班の報告では、我が国の40歳以上の人口の約10%が糖尿病に罹患しているとの報告もある。糖尿病学の進歩'96（第30集），診断と治療社，東京，P25, 1996）。世界的に見てもこの傾向は変わらず、今後の高齢化社会の到来を前に、その対策が社会的に急がれてい

る。

【0003】糖尿病の病態は、インスリンの絶対的・相対的作用不足による持続的な高血糖状態といえる。この持続的な高血糖は、腎症、網膜症、神経障害等の各種慢性合併症を引き起こし、その病態を複雑かつ深刻なものにしている（Diabetes Mellitus Metabolism, Vol. 36, Suppl. 1, P22, 1987）。これらの対策として、糖代謝を改善し、持続的な高血糖状態を阻止する薬剤の開発が重要になってくる。ここでこの糖尿病の病態には、インスリン依存型（1型）とインスリン非依存型（2型）の2つのタイプが存在するが、我が国ではそのほとんどが2型すなわちインスリン非依存型糖尿病である。この2型糖尿病の成因には、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全が知られており、治療薬もこの2つの方向から検討がなされている。

【0004】インスリン分泌不全に対しては、インスリン療法を始め、古くから知られている、トルブタミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド等のスルホニルウレア（SU）剤（Oral Hypoglycemic Agents, N. Engl. J. Med., Vol. 321, P1231, 1989）が幅広く使用されている。しかし、SU剤は強力な血糖低下作用は有するが、重篤な副作用である低血糖の危険性があるため（Diabetic Med., 1988, 5, 315～）、使用しづらい薬剤である。またSU剤の長期使用は、肥満の助長（Curr. Opin. Nephro. 1. Hypertens., Vol. 1, P291, 1992）二次無効等の問題も有している。

【0005】インスリン抵抗性に対しては、以前よりフ

エンホルミン、メトホルミン等のビグアナイド剤が使用されている。これらビグアナイド剤は血糖低下作用が十分でなかったり、また重篤な乳酸ーアシドーシスを引き起こし易いという欠点等があり（Diabetic Med., 1988, 5, 315, Practice, Vol. 13, P331, 1996）臨床的には使用しにくい薬剤と考えられている。

【0006】この欠点を解決するために、近年新たなインスリン抵抗性改善薬としてチアゾリジンジオン骨格を

10 有するいくつかの薬剤が臨床応用され（トログリタゾン、ビオグリタゾン等の薬剤、特開昭55-22636号公報、特開昭60-51189号公報、特開平6-157522号公報等）、また上記のチアゾリジンジオン系薬剤以外にもイソオキサゾール環を有する化合物（WO95/18125）、フェニルプロピオン酸誘導体（WO93/21166, WO96/04260、特開平11-158144号公報）、マロン酸誘導体（特開平9-323982）、チロシン誘導体（特開平8-325263）等が開発されつつある。しかしこれら薬剤

20 も、その作用強度は必ずしも充分満足されるものではなく、又、肝毒性、循環器等の副作用などその使用面で懸念される所（Lancet., Vol. 350, P1748, 1997）がある。

【0007】加えてインスリン抵抗性の惹起原因として、長期の高血糖状態は当然であるが、近年血中遊離脂肪酸および中性脂肪の役割も近年重要視されるようになつた（Prostaglandins Leukotriens Essent. Fatty Acid, Vol. 53, P385, 1995）。よって、効率良くインスリン抵抗性を改善する為には単に血糖低下作用を有するだけではなく血中脂質低下作用も必要との認識も広まりつつある。

【0008】一方、PPARはサブタイプとして現在までにPPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ （ $\delta$ ）、PPAR $\gamma$ 等が知られている（Latruffe N. and Vamecq J., Biochimie, Vol. 79, P81, 1997）。PPAR $\alpha$ 活性化薬は、近年主に脂質代謝を促進し血中脂質低下作用を示すと考えられるようになってきた。たとえば、既に臨床応用されているフィブリート系の高脂血症治療薬（クロフィブリート、ベザフィブリート等）は弱いながらPPAR $\alpha$ 活性化作用を有し、薬理作用発現のメカニズムの一つではないかと言われている。また、先に挙げたインスリン抵抗性改善薬（チアゾリジン系薬剤等）の血糖低下作用の一部は、PPAR $\gamma$ 活性化作用に由来するのではないかと考えられている。このようにPPARは生体内において糖代謝または脂質代謝に対し重要な役割を担っていることが近年明らかになりつつある。

【0009】加えて、PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 共に、従来考えられてきた脂質代謝、糖代謝への関与以外にも広

範囲な炎症細胞への関与が知られるようになり（医学のあゆみ Vol. 190, No. 10, P928, 1999）、新規なメカニズムに基づく新たな抗炎症薬への応用も期待されている。

【0010】このようにPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化薬は先に挙げたような多くの疾患の予防または治療薬として期待されるが、従来から知られている薬剤はPPARのサブタイプ（ $\alpha$ および $\gamma$ ）に対して単独であるかまたは活性化の強度が十分でない等によって、十分な有効性を示さなかつたりあるいは有効性を示す患者が限定されるなどの不都合があった。また毒性、薬物動態等においても医薬品としてまだ多くの問題を抱えており、さらに効果が高くかつ適応可能な患者の広い上記疾患に対する予防または治療薬の開発が望まれている。

【0011】一方、カテコールプロピオン酸骨格を有する化合物は過去にもいくつかの報告例があり、また医薬品として臨床応用または臨床開発されている薬剤もある。一例として、パーキンソン病治療薬としてレボトーパ（ロッシュ社）およびドロキシドーパ（住友製薬社）が、降圧薬としてメチルドーパ（メルク社）等が挙げられる。しかしこれら化合物にはPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用に関する記載は一切無く、またそれら作用に基づく糖尿病における血糖低下作用または脂質低下作用、糖尿病における合併症、高脂質血症、動脈硬化症、各種血栓症等、さらには慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アレルギー性疾患、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クーロン病、敗血症、敗血症性ショック、ケプラ・結核症、多発性硬化症、DIC等の虚血性血管障害、大脳マラリア、肝炎、癌、自己免疫疾患および癌やエイズ等のウイルス性疾患で問題となる悪液質等の広範な炎症性疾患の改善作用の記載はまったく無い。また本特許請求項に記載した化合物群は今までまったく知られていない新規化合物である。

### 【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、PPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用を有し、特に血糖低下作用または脂質低下作用を有する糖尿病およびその合併症、高脂質血症、動脈硬化症、各種血栓症等の、さらには慢性関節リュウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アレルギー性疾患、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クーロン病、敗血症、敗血症性ショック、ケプラ・結核症、多発性硬化症、DIC等の虚血性血管障害、大脳マラリア、肝炎、癌、自己免疫疾患および癌やエイズ等のウイルス性疾患で問題となる悪液質等の広範な炎症性疾患の予防または治療薬として有用な新規カテコールプロピオン酸誘導体を提供することである。

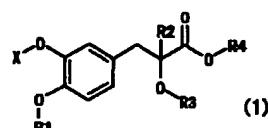
### 【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記課題を解決するために、細胞レベルおよび各種病態動物レベルでPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用、グルコース消費促進作用、血糖低下作用および脂質低下作用を有する化合物を鋭意努力して探索した結果、本発明で示した新規カテコールプロピオン酸誘導体が、強いPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用、強いグルコース消費促進活性、強い血糖低下作用または強い脂質低下作用をも有することを見出した。さらにはこれら化合物が、低毒性、良好な経口吸収性等医薬品として非常に有用であることを見だし本発明を完成した。すなわち、本発明は、【1】一般式

（1）【化10】  
【0014】  
【化10】  
進作用、血糖低下作用および脂質低下作用を有する化合物を鋭意努力して探索した結果、本発明で示した新規カテコールプロピオン酸誘導体が、強いPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 活性化作用、強いグルコース消費促進活性、強い血糖低下作用または強い脂質低下作用をも有することを見出した。さらにはこれら化合物が、低毒性、良好な経口吸収性等医薬品として非常に有用であることを見だし本発明を完成した。すなわち、本発明は、【1】一般式

10

### 【化10】

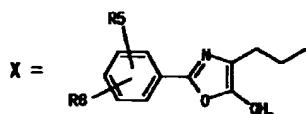


20

【0015】（式中、R1は炭素数1～4の低級アルキル基または置換されても良いフェニル基を示し、R2は水素原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルコキシ基または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R3は水素原子、炭素数1～10のアルキル基、フェニル基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基または置換されても良いフェニル基を示し、R4は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、置換されても良いベンジル基または置換されても良いフェニル基を示し、Xは炭素数3～10のアルキル基、置換されても良いフェニル基、【化11】、【化12】、【化13】、【化14】、【化15】、【化16】または【化17】

30

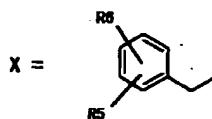
### 【化11】



40

### 【0017】

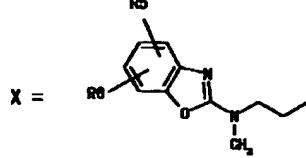
#### 【化12】



50

### 【0018】

#### 【化13】



50

### 【0019】

#### 【化14】

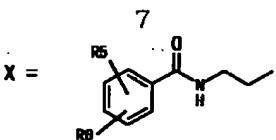
であり、また、[4][1]または[2]に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する糖尿病予防または治療薬であり、また、[5][1]または[2]に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する高脂血症予防または治療薬であり、また、[6][1]または[2]に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する動脈硬化症予防または治療薬である。

## 【0026】

- 10 10 【発明の実施の形態】本明細書の記載事項をさらに詳しく説明する。

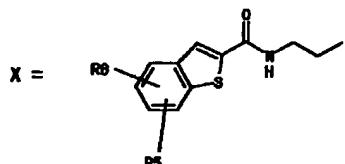
【0027】請求項に示した、炭素数1～4の低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基等を表し、炭素数3～10のアルキル基とは、プロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、シクロブチル基、イソブチル基、tertブチル基、ベンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基またはデシル基等を表し、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、またはブロキシ基等を表し、炭素数1～10のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、nブチル基、イソブチル基、tertブチル基、ベンチル基、nヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基またはデシル基等を表し、フェニル基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基とは、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基または $\alpha$ メチルベンジル基等を表し、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素等を表し、炭素数1～4の低級アルコキカルボニル基とは、メトキカルボニル基、エトキカルボニル基、イソプロポキカルボニル基またはtertブロキカルボニル基等を表す。さらに薬理学的に許容される塩とは、本発明化合物と無毒性の塩を形成するものであれば、特に限定されないが、酸性官能基に対しては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基塩、さらにはアンモニウム塩、トリメチルアミン塩、ビリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、リジン塩、アルギニン塩等の有機塩基塩

- 20 20 30 30 40 40 【0028】また、本発明化合物の中には、不斉炭素を有し、光学異性体が存在する化合物も含まれるが、当然これらすべての化合物は本発明に含有される。
- 【0029】以下に本発明化合物の合成法について説明する。【合成法1】本発明化合物または該化合物合成の重要な中間体となる一般式(5a)または(5b)で示される飽和型カテコールプロピオン酸誘導体の合成法とし



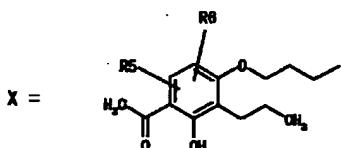
【0020】

【化15】



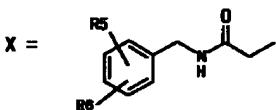
【0021】

【化16】



【0022】

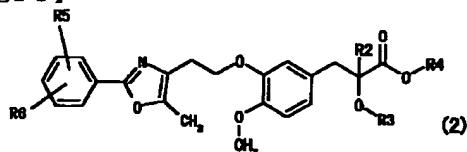
【化17】



【0023】で表される置換基を示す。ただし、ここでいうR5およびR6は互いに独立して水素原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、炭素数1～4の低級アルコキシカルボニル基、置換されても良いフェニル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、置換されても良いアミノ基置換されてもよいカルバモイル基または置換されても良いアミジノ基を示す。)で表されるカテコールプロピオン酸誘導体または薬理学的に許容される塩であり、また、[2]一般式(2)[化18]

【0024】

【化18】



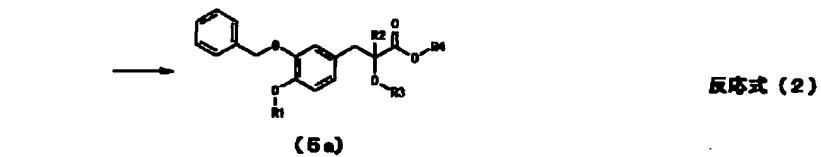
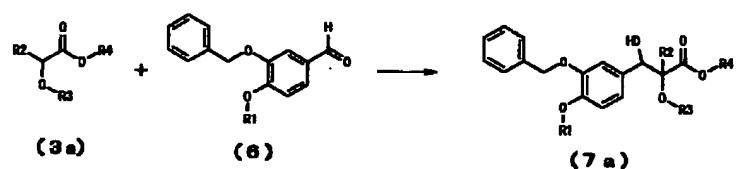
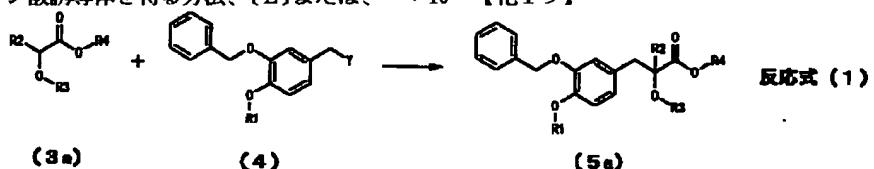
【0025】(式中R2、R3、R4、R5、R6は請求項1と同義。)で表されるカテコールプロピオン酸誘導体または薬理学的に許容される塩であり、また[3][1]または[2]に記載のカテコールプロピオン酸誘導体を有効成分として含有する核内転写因子であるペルオキソゾーム増殖活性化受容体(PPAR) $\alpha$ または $\gamma$ 作動薬

では、[1]一般式(3a)で示されるカルボン酸誘導体と一般式(4)で示される2-ハロメチルカテコール誘導体を塩基性条件下で反応させ目的とする一般式(5a)で示される飽和型カテコールプロピオン酸誘導体を得る方法、[2]または一般式(3a)で示されるカルボン酸誘導体と一般式(6)で示されるカテコール誘導体のアルデヒド体を塩基性条件下で反応させ、一般式(7a)で示されるアルコール誘導体に導いた後に、脱水酸基反応をほどこし一般式(5a)で示される飽和型カテコールプロピオン酸誘導体を得る方法、[2]または、一\*10

\*般式(3b)で示されるカルボン酸誘導体と一般式(6)で示されるカテコール誘導体のアルデヒド体を塩基性または酸性条件下で脱水縮合反応させ、一般式(8)で示される不饱和型カテコールプロピオン酸誘導体に導いた後に、水素添加反応等の還元反応をほどこし一般式(5b)で示される飽和型カテコールプロピオン酸誘導体を得る方法等により合成できる。例えば、一例を反応式(1)～(3)[化19]に示す。

## 【0030】

## 【化19】



【0031】(式中R1、R2、R3およびR4は前記と同義。Yはハロゲン原子を示す。)

[1]反応式(1)を説明する。出発物質である一般式(3a)、(3b)、(4)および(6)で示される化合物は、公知の方法またはそれに準じた方法によって合成可能である(一般式(3a)、(3b)の化合物合成法に関しては、J. Med. Chem., Vol. 39, P 4783, 1996等に掲載した方法によって合成可能である)。一般式(5a)を合成するために使用できる塩基に特に制限はなく、例えば金属ナトリウムまたは金属カリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属、水※50

※素化ナトリウムまたは水素化カリウム等の水素化アルカリまたはアルカリ土類金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムtertブトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等の無機塩基、ビリジン、トリエチルアミン1,8-ジアザビジクロ-7-ウンデセン(以下DBUと称す)等の有機塩基、リチウムジイソプロピルアミド(以下LDAと称す)、リチウムイソプロピルシクロヘキシリアミド(以下LICAと称す)またはリチウムヘキサメチルジシラジド(以下LiHMDSと称す)等のアルカリ金属アミ

11

ド化合物等が使用可能である。使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン、テトラヒドロフラン(以下THFと称す)、ジメチルホルムアミド(以下DMFと称す)、ジエチルエーテル、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと称す)、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応は、-100°C～溶媒の沸点の範囲で可能であるが、好ましくは-100°C～室温の範囲である。

【0032】(2)反応式(2)を説明する。一般式(7a)を合成するために使用可能な塩基および溶媒には特に制限はないが、先に示した一般式(5a)の化合物の合成と同様な塩基および溶媒が例示される。また、反応は、-100°C～溶媒の沸点の範囲で可能であるが、好ましくは-100°C～室温の範囲である。

【0033】一般式(7a)の化合物の水酸基の還元方法は、直接還元する方法と一旦脱離基に導びいた後に還元する方法のいずれかを選択することによって実施可能である。直接還元する方法としては、トリエチルシラン等のアルキルシランを酸触媒存在下作用させる方法または水素雰囲気下各種水素添加金属触媒を用いる方法が実施できる。酸触媒としては、塩酸、硫酸および硝酸等の無機プロトン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸等の有機プロトン酸、3フッ化ホウ素等のルイス酸等が使用可能である。この反応に使用できる溶媒としては、特に制限はないがトリフルオロ酢酸および酢酸等のプロトン性溶媒、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応温度は、-20°C～溶媒の沸点の範囲で実施可能である。一方、水素雰囲気下各種水素添加金属触媒、たとえばパラジウム炭素、酸化白金およびラネニッケル等を用いる方法が実施可能である。この時使用可能な溶媒として特に制限はないが水、メタノールおよびエタノール等のプロトン性溶媒、酢酸エチル、THF、DMF等の非プロトン性溶媒等が例示される。

【0034】一旦脱離基に導びいた後に還元する方法としては、一般に用いられる水酸基のハロゲン化試薬を用いてハロゲン化物とするか、または一般に用いられる水酸基のスルホン酸エステル化試薬を用いてスルホン酸エステルへと導いた後に、先に例示したような水素雰囲気下各種水素添加金属触媒、たとえばパラジウム炭素、酸化白金およびラネニッケル等を用いる方法で実施可能

12

である。また、還元の方法としては水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等のハイドライドによる還元反応も利用できる。

【0035】(3)反応式(3)を説明する。一般式

(8)の合成に使用可能な塩基および酸に特に制限はないが、塩基としては金属ナトリウムまたは金属カリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等の水素化アルカリまたはアルカリ土類金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエト

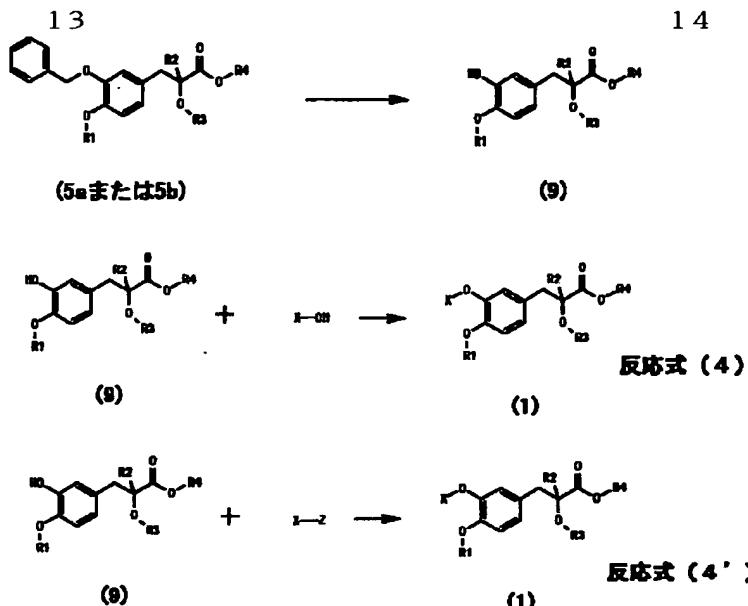
キシドまたはカリウムtertブトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等の無機塩基、ピリジン、DBU等の有機塩基、LDA、LICAまたはLiHMDS等のアルカリ金属アミド化合物等が使用可能であり、酸としては塩酸、硫酸および硝酸等の無機プロトン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸およびトリフルオロメタンスルホン酸等の有機プロトン酸、3フッ化ホウ素等のルイス酸等が使用可能である。使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、ピリジン、トリエチルアミン、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。反応は、-20°C～溶媒の沸点の範囲で可能である。

【0036】一般式(8)の不飽和結合を飽和する方法としては、先に例示した水素雰囲気下各種水素添加金属触媒、たとえばパラジウム炭素、酸化白金およびラネニッケル等を用いる方法で実施可能である。また、アル

コール、例えはメタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒中でマグネシウムを用いることでも実施可能であり、効率よく一般式(5b)を得ることができる。この場合の反応温度は、-20°C～溶媒の沸点において実施可能である。【合成法2】重要中間体化合物(5a)または(5b)から請求項1または請求項2記載の化合物への合成は、[1]ベンジル基を脱保護化することによって対応する遊離のフェノールを得、[2]つづいて、対応するアルコール、ハライドまたはスルホン酸エステル等と反応させエーテル結合を形成することによって合成可能である。例えは、一例を反応式(4)および(4')【化20】に示す。

【0037】

【化20】



【0038】(式中R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>およびXは前記と同義。Zは、ハロゲン原子またはスルホン酸エステル等を示す。)

(1) 反応式(4)を説明する。重要中間体である化合物(5a)または(5b)で表されるベンジル基を接触水素添加等によって脱保護し、フェノール誘導体(9)を得る。使用可能な触媒に特に制限は無いが、パラジウム、パラジウム-炭素、酸化白金等が例示される。反応温度に特に制限は無いが、-20°C～溶媒の沸点で実施可能である。また、反応圧力にも特に制限は無いが、常圧～100気圧の範囲で実施可能である。使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロトン性溶媒、ビリジン、トリエチルアミン、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。また、複数種以上の溶媒の任意の混合比において、実施可能である。得られたフェノール(9)とアルコール(10)との光延反応によって、エーテル結合を形成させ目的とする一般式(1)で表される化合物を得ることができる。使用可能なホスフィン化合物に特に制限はないが、トリフェニルホスフィン、トリピチルホスフィン等が例示される。また、使用可能なアゾジカルボン酸エステルとしては特に制限は無いが、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソブロピル等が例示される。反応温度は、-78°C～溶媒の沸点で実施可能である。使用可能な溶媒には特に制限は無いが、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。

(2) 反応式(4')を説明する。フェノール誘導体(9)とハライドまたはスルホン酸エステル誘導体(1)とを、塩基存在下反応させることによってもまた、目的とする一般式(1)で表される化合物を得ることが\*

\*できる。使用可能な塩基に特に制限は無いが、金属ナトリウムまたは金属カリウム等のアルカリまたはアルカリ

20 土類金属、水素化ナトリウムまたは水素化カリウム等の水素化アルカリまたはアルカリ土類金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムtertブロキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム等の無機塩基、ビリジン、DBU等の有機塩基、LDA、LICAまたはLiHMDS等のアルカリ金属アミド化合物等が使用可能である。反応温度は、-20°C～溶媒の沸点で実施可能である。使用可能な溶媒には特に制限はないが水、メタノールまたはエタノール等のプロ

30 トン性溶媒、ビリジン、トリエチルアミン、THF、DMF、ジエチルエーテル、DMSO、ジクロロメタン、クロロホルムおよびトルエン等の非プロトン性溶媒が例示できる。

【0039】本発明の一般式(1)または(2)に含まれる化合物を以下に例示する。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

(1) 3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロパン酸

40 (2) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]プロパン酸

(3) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]プロパン酸 エチルエステル

(4) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]-2-エチルプロパン酸

(5) 2-ヘキシルオキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフ

15

- エニル] プロパン酸  
 (6) 2-(4-シアノフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル] プロパン酸  
 (7) 2-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル] プロパン酸  
 (8) 2-(4-シアノフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]-2-メチルプロパン酸  
 (9) 3-[3-(3-クロロフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (10) 3-[3-(3-ヒドロキシフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (11) 3-[3-(3-エチルフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (12) 3-[3-(3-エトキシフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (13) 3-[3-(2-カルボキシフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (14) 3-[3-(2-ブロキカルボニルフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (15) 3-[3-(2-N-エチルカルバモイルフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (16) 3-[3-(4-(4-ブロモフェニル)フェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (17) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリクロロメチルフェニル)メチルオキシフェニル] プロパン酸  
 (18) 3-[3-(4-アミジノフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (19) 3-[3-(4-ジメチルアミノフェニル)メチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (20) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-フェノキシフェニル)メチルオキシフェニル] プロパン酸  
 (21) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-フェノキシフェニル)メチルオキシフェニル] プロパン酸 フェニルエステル  
 (22) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-フェノキシフェニル)メチルオキシフェニル] プ

10

20

30

40

50

16

- ロパン酸 ベンジルエステル  
 (23) 2-エトキシ-3-[4-イソプロポキシ-3-(4-フェノキシフェニル)メチルオキシフェニル] プロパン酸  
 (24) 3-[4-ブロキシ-3-(4-トリクロロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (25) 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (26) 3-[3-(2-N-(4-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (27) 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸  
 (28) 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-ブチルプロパン酸  
 (29) 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸  
 (30) 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロパン酸  
 (31) 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (32) 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ブロキシプロパン酸  
 (33) 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-フェノキシプロパン酸  
 (34) 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-(4-シアノフェノキシ)プロパン酸  
 (35) 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-ブロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロパン酸  
 (36) 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル] プロパン酸

- (37) 2-エトキシ-2-エチル-3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]プロパン酸  
 (38) 2-エトキシ-3-[4-イソプロポキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]プロパン酸  
 (39) 3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]-2-メチル-2-フェノキシプロパン酸  
 (40) 2-(4-シアノフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]-2-メチルプロパン酸  
 (41) 2-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]-2-メチルプロパン酸  
 (42) 3-[3-(2-N-ベンゾイルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (43) 3-[3-(2-N-(4-ブロモベンゾイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸  
 (44) 2-エトキシ-3-[3-(2-N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸  
 (45) 2-エトキシ-3-[3-(2-N-(3-メチルベンゾイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸  
 (46) 2-エトキシ-3-[3-(2-N-(2-イソポロボキシベンゾイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸  
 (46) 2-エトキシ-3-[3-(2-N-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-ノイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸  
 (47) 2-エトキシ-3-[3-(N-(4-トリフルオロベンジル)カルバモイルメトキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸  
 (48) 2-エトキシ-3-[3-(N-(4-トリフルオロベンジル)カルバモイルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-2-メチルプロパン酸  
 (49) 3-[3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸  
 (50) 3-[3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-エトキシ-2-メチルプロパン酸
- 次に、本発明化合物を医薬品として使用する場合、その投与方法は、経口的または非経口的に投与することが出来る。投与量は、投与対象患者の症状、年齢、性別等により異なるが、成人1人あたり1~1000mgを1回

10

20

40

50

または数回に分けて投与される。具体的投与形態としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、乳剤等の経口剤として、さらには、注射剤、座剤、経皮剤等の非経口剤として使用される。その際、吸着剤として結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸等を、賦形剤としてはトウモロコシデンプン、乳糖、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等を、また、必要に応じて結合剤、保湿剤、潤滑剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、溶解補助剤等を用いることが出来る。

【0040】注射剤としては、等張化・無菌化した水溶液、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油等を用いた懸濁性水溶液、あるいはHCO-60等の界面活性化剤を用いた乳化剤としても使用できる。

## 【0041】

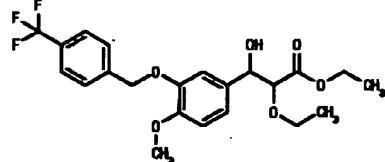
【実施例】以下、本発明を実施例および試験例によってさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【実施例1】 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]プロパン酸の合成：例示化合物2「化23」

【反応1】 2-エトキシ-3-ヒドロキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]プロパン酸エチルエステルの合成「化21」

## 【0042】

## 【化21】



【0043】イソプロピルシクロヘキシルアミン(630mg, 6.2mmol)をTHF(20ml)に溶解し、-70°Cにて1.52M-nブチルリチウムヘキサン溶液(4.0ml, 6.1mmol)を加えた後に、反応液を0°Cまで昇温し、20分間攪拌した。再び反応液を-70°Cまで冷却し、THF(10ml)に溶解したエトキシ酢酸エチルエステル(0.69g, 5.2mmol)をゆっくりと滴下した。反応液を-70°Cのままで、2時間攪拌した後に、THF(10ml)に溶解した4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシベンズアルデヒド(1.61g, 5.2mmol)をゆっくりと滴下した。反応液をそのままの温度で2.5時間攪拌した後に、0°Cまで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液(100ml)を加えた。酢酸エチル(100ml)で目的化合物を抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフイー(YSMC社製C-200相当品, 100g, 酢酸エチル)

19

チル:ヘキサン=1:4→1:1)で精製し、表題の目的化合物(1.30g, 56%)を無色透明シロップとして得た。

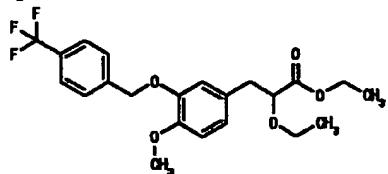
<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ=7.72-7.46(m, 4H), 7.07-6.79(m, 3H), 5.19(bs, 2H), 4.98-4.67(m, 1H), 4.22-3.75(m, 4H), 4.22-3.18(m, 1H), 3.88(s, 3H), 2.96and d2.87(2d, 1H, J=4.2and4.9Hz), 1.18and1.15(2t, 3H, each J=7.0Hz), 1.00(t, 3H, J=7.3Hz)

【0044】[反応2] 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]プロパン酸エチルエステルの合成

[化22]

【0045】

[化22]



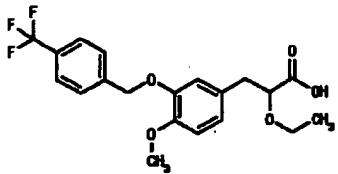
【0046】反応1で得られたアルコール体(1.28g, 2.9mmol)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(7mL)およびトリエチルシリラン(2.7mL, 17mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水(100mL)に注加し、クロロホルム(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(YMC社製C-200相当品, 30g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:8→1:4)で精製し、表題の目的化合物(1.08g, 86%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.63(d, 2H, J=8.2Hz), 7.56(d, 2H, J=8.2Hz), 6.86-6.80(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.14(q, 2H, J=7.3Hz), 3.93-3.85(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.56(dq, 1H, J=14.0, 6.9Hz), 3.28(dq, 1H, J=14.0, 6.9Hz), 2.91-2.88(m, 2H), 1.22(t, 3H, J=7.3Hz), 1.11(t, 3H, J=6.9Hz)

【0047】[反応3] 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]プロパン酸の合成[化23]

【0048】

[化23]



【0049】反応2で得られたエステル体(534mg, 1.3mmol)をエタノール(10mL)に溶解

20

した。室温にて2N-水酸化ナトリウム水溶液(1.3mL)を加え、12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残査に水(50mL)を加えた後に、1N-塩酸にて酸性化した。目的物を酢酸エチル(50mL)で抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った。有機層を減圧濃縮し、表題の目的化合物(462mg, 92%)を白色結晶として得た。

融点=107~109°C

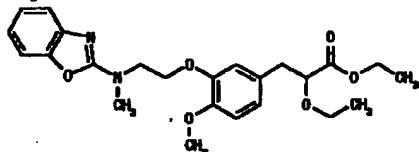
<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.62(d, 2H, J=8.2Hz), 7.56(d, 2H, J=8.2Hz), 6.86-6.78(m, 3H), 5.19(s, 2H), 3.99(dd, 1H, J=4.0, 7.6Hz), 3.88(s, 3H), 3.54(dq, 1H, J=6.9, 14Hz), 3.35(dq, 1H, J=6.9, 14.0Hz), 3.02(dd, 1H, J=4.0, 14.0Hz), 2.89(dd, 1H, J=7.6, 14.0Hz), 1.10(t, 3H, J=6.9Hz)

【0050】[実施例2] 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸の合成: 例示化合物25[化25]

【反応1】 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸エチルエステルの合成[化24]

【0051】

[化24]



【0052】2-エトキシ-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル(1.02g, 3.80mmol)、2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエタノール(730mg, 3.80mmol)、トリフェニルホスフィン(1.99g, 7.60mmol)およびアゾシカルボン酸ジエチルエステル(1.32g, 7.60mmol)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルム(70mL)で希釈し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk社製C-300相当品, 60g, 酢酸エチル:ヘキサン=2:3)で精製し、表題の目的化合物(850mg, 50%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.35(d, 1H, J=7.9Hz), 7.25(d, 1H, J=7.9Hz), 7.15(t, 1H, J=7.9Hz), 7.00(t, 1H, J=7.9Hz), 6.82-6.74(m, 3H), 4.29(t, 2H, J=7.9Hz), 4.15(q, 2H, J=7.3Hz), 4.01-3.92(m, 3H), 3.75and3.36(2s, each3H), 3.61-3.55(m, 1H), 3.36-3.28

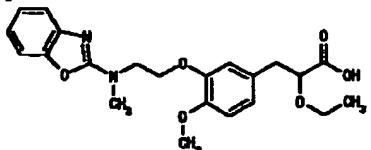
21

(m, 1H), 2.91(d, 2H, J=7.3Hz), 1.21 and 1.13(2t, each 3H, J=7.3Hz)

【0053】[反応2] 3-[3-(2-N-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-N-メチルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸の合成 [化25]

【0054】

【化25】



【0055】反応1で得られたエステル体 (750mg, 1.69mmol) をエタノール (15ml) に溶解し、実施例1の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物 (580mg, 83%) を白色結晶として得た。

融点=152~154°C

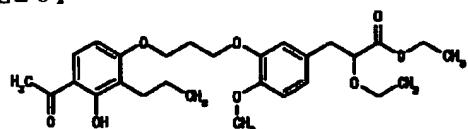
<sup>1</sup>H-N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.36(d, 1H, J=7.9Hz), 7.25(d, 1H, J=7.9Hz), 7.16(t, 1H, J=7.9Hz), 7.02(t, 1H, J=7.9Hz), 6.91(d, 1H, J=1.6Hz), 6.85-6.77(m, 2H), 4.38-4.33(m, 2H), 4.08(t, 1H, J=5.6Hz), 4.10-3.95(m, 1H), 3.83-3.75(m, 1H), 3.79 and 3.30(2s, each 3H), 3.69-3.63(m, 1H), 3.52-3.47(m, 1H), 3.04(d, 2H, J=5.6Hz), 1.22(t, 3H, J=7.3Hz)

【0056】[実施例3] 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸の合成: 例示化合物31 [化27]

[反応1] 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸エチルエステルの合成 [化26]

【0057】

【化26】



【0058】2-エトキシ-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル (300mg, 1.11mmol) をDMF (10ml) に溶解し、3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)プロピルブロマイド (270mg, 0.857mmol) より炭酸カリウム (138mg, 1mmol) を加え、90°Cにて3時間攪拌を行った。反応液を水 (50ml) に注加し、酢酸エチル (100ml) で抽出した。有機層を水 (50ml) にて3

50 【0063】

22

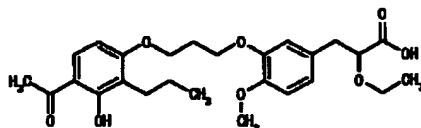
回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製C-300相当品, 60g, 酢酸エチル:ヘキサン=2:3) で精製し、表題の目的化合物 (260mg, 60%) を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.59(d, 1H, J=8.9Hz), 6.84-6.72(m, 3H), 6.48(d, 1H, J=8.9Hz), 4.28-4.13(m, 6H), 3.95(t, 1H, J=6.0Hz), 3.82(s, 3H), 3.70-3.50(m, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 2.92(d, 2H, J=6.0Hz), 2.62(t, 2H, J=7.0Hz), 2.56(s, 3H), 2.34(t, 2H, J=7.0Hz), 1.60-1.45(m, 2H), 1.25-1.10(m, 6H), 0.92(t, 3H, J=7.0Hz)

【0059】[反応2] 3-[3-(3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸の合成 [化27]

【0060】

【化27】



【0061】反応1で得られたエステル体 (250mg, 0.50mmol) をTHF (6ml)、メタノール (2ml) より水 (3ml) に溶解し、水酸化リチウム・1水和物 (105mg, 2.5mmol) を加えた。反応液を室温にて3時間攪拌し、有機溶媒を減圧留去した後に、水 (50ml) を加え、1N-塩酸にて酸性化した後に、酢酸エチル (100ml) で目的物を抽出した。有機層を減圧濃縮し、表題の目的化合物 (250mg, 100%) を白色結晶として得た。

融点=111~113°C

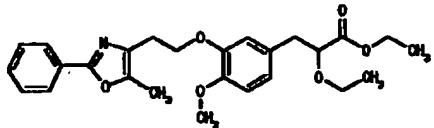
<sup>1</sup>H-N.M.R. (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.58(d, 1H, J=8.9Hz), 6.84-6.72(m, 3H), 6.48(d, 1H, J=8.9Hz), 4.28-4.13(m, 6H), 3.95(t, 1H, J=6.0Hz), 3.82(s, 3H), 3.70-3.50(m, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 2.92(d, 2H, J=6.0Hz), 2.62(t, 2H, J=7.0Hz), 2.56(s, 3H), 2.34(t, 2H, J=7.0Hz), 1.60-1.45(m, 2H), 1.25-1.10(m, 6H), 0.92(t, 3H, J=7.0Hz)

【0062】[実施例4] 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキソゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]プロパン酸の合成: 例示化合物36 [化29]

[反応1] 2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキソゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]プロパン酸エチルエステルの合成 [化28]

23

【化28】



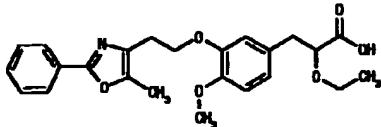
【0064】2-エトキシ-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル(1.12g, 4.17mmol)をDMF(20ml)に溶解し、2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノールメタンスルホン酸エステル(1.41g, 5mmol)を加え、140°Cにて12時間搅拌を行った。反応液を水(100ml)に注加し、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を水(100ml)にて3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck社製C-300相当品, 100g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3→1:2)で精製し、表題の目的化合物(820mg, 43%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.99(d, 2H, J=7.9Hz), 7.47-7.39(m, 3H), 6.84-6.72(m, 3H), 4.28(t, 2H, J=6.9Hz), 4.16(q, 2H, J=6.9Hz), 3.95(t, 1H, J=7.3Hz), 3.83(s, 3H), 3.64-3.53(m, 1H), 3.39-3.27(m, 1H), 3.04(t, 2H, J=6.9Hz), 2.91(d, 2H, J=7.3Hz), 2.37(s, 3H), 1.22(t, 3H, J=6.9Hz), 1.15(t, 3H, J=6.9Hz)

【0065】【反応2】2-エトキシ-3-[4-メトキシ-3-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ)フェニル]プロパン酸の合成【化29】

【0066】

【化29】



【0067】反応1で得られたエステル体(820mg, 1.81mmol)を実施例1の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物(410mg, 53%)を白色結晶として得た。

融点=90~93°C

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=8.00-7.96(m, 2H), 7.48-7.44(m, 3H), 7.04(s, 1H), 6.83-6.80(m, 2H), 4.33(t, 2H, J=8.5Hz), 4.14(t, 1H, J=5.9Hz), 3.86(s, 3H), 3.71-3.62(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.13-2.87(m, 4H), 2.36(s, 3H), 1.24(t, 3H, J=6.9Hz)

【0068】【実施例5】2-エトキシ-3-[3-(2-N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミ

10

20

30

30 【0072】

【化31】

40

50

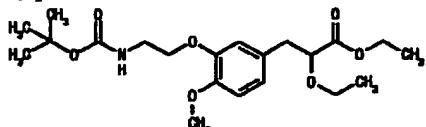
50 【化32】

ノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸の合成【化33】

【反応1】3-[3-(2-N-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]2-エトキシプロパン酸エチルエステルの合成【化30】

【0069】

【化30】



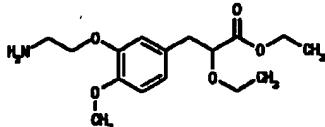
【0070】2-エトキシ-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル(1.12g, 4.17mmol)とN-tertブトキシカルボニル-2-アミノエタノール(1.23g, 7.60mmol)を用いて実施例2の反応1と同様に処理して、表題の目的化合物(1.3g, 83%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=6.84-6.78(m, 3H), 5.22(bs, 1H), 4.18(q, 2H, J=7.3Hz), 4.05(bt, 2H, J=6.0Hz), 3.96(t, 1H, J=7.3Hz), 3.85(s, 3H), 3.64-3.50(m, 3H), 3.40-3.32(m, 1H), 2.93(d, 2H, J=7.3Hz), 1.45(s, 9H), 1.24(t, 3H, J=7.3Hz), 1.17(t, 3H, J=7.3Hz)

【0071】【反応2】3-[3-(2-アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸エチルエステルの合成【化31】

【0072】

【化31】

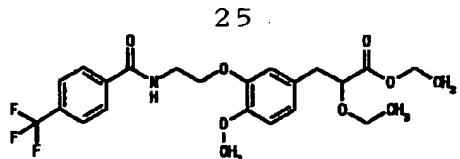


【0073】反応1で得られたカーバメイト体(1.0g, 2.43mmol)をジオキサン(12ml)に溶解し、4N-塩酸ジオキサン(4ml)を加え、室温にて3時間搅拌した。反応液を水(100ml)に注加し、重曹を加えて塩基性とした後に、クロロホルム(100ml)にて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ液を減圧濃縮して表題の目的化合物(750mg, 99%)を無色透明シロップとして得た。

【0074】【反応3】2-エトキシ-3-[3-(2-N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸エチルエステルの合成【化32】

【0075】

【化32】



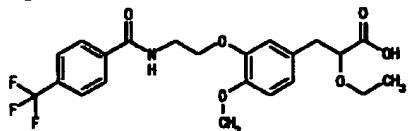
【0076】4-トリフォルオロメチル安息香酸(330mg, 1.73mmol)をTHF(5ml)に溶解し、1,1-カルボニルビスイミダゾール(281mg, 1.73mmol)を加え、60°Cにて20分間攪拌を行った。室温に放冷し、反応2で合成したアミン体(365mg, 1.17mmol)およびピリジン(10ml)を加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水(50ml)を加え、酢酸エチル(100ml)にて抽出を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行い、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk社製C-300相当品、100g、酢酸エチル:ヘキサン=1:3→1:2)で精製し、表題の目的化合物(530mg, 94%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.92(d, 2H, J=8.6Hz), 7.70(d, 2H, J=8.6Hz), 7.13(bs, 1H), 6.90-6.80(m, 3H), 4.22-4.14(m, 4H), 3.96(t, 1H, J=7.3Hz), 3.90-3.80(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.66-3.55(m, 1H), 3.39-3.29(m, 1H), 2.93(d, 2H, J=7.3Hz), 1.24(t, 3H, J=7.0Hz), 1.16(t, 3H, J=7.0Hz)

【0077】[反応4] 2-エトキシ-3-[3-(2-N-(4-トリフォルオロメチルベンゾイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸の合成【化33】

【0078】

【化33】



【0079】反応3で得られたエステル体(520mg)を実施例1の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物(492mg, 100%)を無色透明シロップとして得た。<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.92(d, 2H, J=7.9Hz), 7.70(d, 2H, J=7.9Hz), 7.12(bt, 1H, J=5.3Hz), 6.88-6.80(m, 3H), 4.21(t, 2H, J=5.3Hz), 4.06(d d, 1H, J=4.7, 6.9Hz), 3.81(s, 3H), 3.84-3.80(m, 2H), 3.74-3.42(m, 2H), 3.06(dd, 1H, J=4.7, 14.2Hz), 2.96(dd, 1H, J=6.9, 14.2Hz), 1.19(t, 3H, J=6.9Hz)

【0080】[実施例6] 2-エトキシ-3-[3-(2-N-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-ノイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸の合成: 例示化合物46【化35】

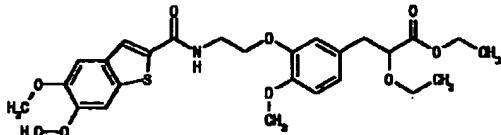
【反応1】 2-エトキシ-3-[3-(2-N-

10

26  
〔5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-ノイル〕アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸 エチルエステルの合成【化34】

【0081】

【化34】



【0082】5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-カルボン酸(417mg, 1.75mmol)と実施例5の反応2で得られたアミン体(365mg, 1.17mmol)を用いて、実施例5の反応3と同様に処理して、表題の目的化合物(540mg, 87%)を無色透明シロップとして得た。

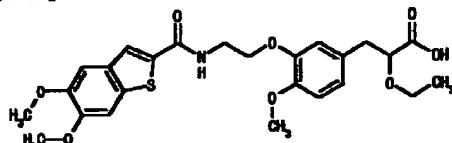
<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.67(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.92-6.84(m, 3H), 4.22-4.14(m, 3H), 3.99-3.90(m, 2H), 3.97, 3.98and3.87(3s, each 3H), 3.87-3.81(m, 2H), 3.66-3.55(m, 1H), 3.40-3.29(m, 1H), 2.93(d, 2H, J=7.3Hz), 1.24(t, 3H, J=6.9Hz), 1.16(t, 3H, J=6.9Hz)

【0083】[反応2] 2-エトキシ-3-[3-(2-N-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-ノイル)アミノエチルオキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸の合成【化35】

【0084】

【化35】

20



【0085】反応1で得られたエステル体(520mg, 0.98mmol)を実施例1の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物(480mg, 97%)を白色アモルファス固体として得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.69(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.03(bt, 1H, J=5.3Hz), 6.88-6.79(m, 3H), 5.70(bs, 1H), 4.20(t, 2H, J=5.3Hz), 4.06(dd, 1H, J=4.9, 6.9Hz), 3.96, 3.93and3.84(3s, each 3H), 3.85-3.80(m, 2H), 3.68-3.57(m, 1H), 3.51-3.40(m, 1H), 3.05(dd, 1H, J=4.9, 14.1Hz), 2.97(dd, 1H, J=6.9, 14.1Hz), 1.19(t, 3H, J=6.9Hz)

【0086】[実施例7] 2-エトキシ-3-[3-(N-(4-トリフォルオロメチルベンジル)カルバモイルメトキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸の合成: 例示化合物47【化39】

【反応1】 3-[3-(tert-ブトキシカルボニルメチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エト

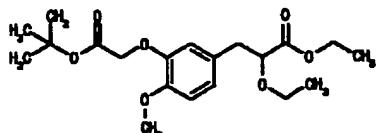
50 ルメチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エト

27

## キシプロパン酸エチルエステルの合成〔化36〕

【0087】

【化36】



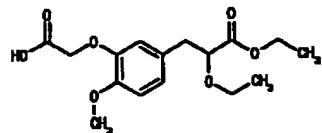
【0088】2-エトキシ-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン酸エチルエステル(1.0g, 3.73mmol)とプロモ酢酸tertブチルエステル(1.46g, 7.46mmol)から実施例3の反応1と同様に処理し、表題の目的化合物(1.34g, 94%)を得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=6.82-6.80(m, 2H), 6.72(d, 1H, J=1.3Hz), 4.56(s, 2H), 4.17(q, 2H, J=7.2Hz), 3.94(t, 1H, J=5.7Hz), 3.86(s, 3H), 3.62-3.56(m, 1H), 3.36-3.30(m, 1H), 2.91(d, 2H, J=5.7Hz), 1.48(s, 9H), 1.23(t, 3H, J=7.2Hz), 1.16(t, 3H, J=7.2Hz)

【0089】〔反応2〕3-[3-(カルボキシメチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-エトキシプロパン酸エチルエステルの合成〔化37〕

【0090】

【化37】



【0091】反応1で得られたジエステル体(1.34g, 3.52mmol)を実施例5の反応2と同様に処理し、表題の目的化合物(1.15g, 100%)を無色透明シロップとして得た。  
<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=6.94-6.83(m, 3H), 4.67(s, 2H), 4.18(q, 2H, J=7.3Hz), 3.96(t, 1H, J=5.9Hz), 3.88(s, 3H), 3.66-3.55(m, 1H), 3.40-3.29(m, 1H), 2.93(d, 2H, J=5.9Hz), 1.24(t, 3H, J=7.3Hz), 1.16(t, 3H, J=7.3Hz)

〔反応3〕2-エトキシ-3-[3-(N-(4-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイルメトキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸エチルエステルの合成〔化38〕

【0092】

【化38】

10 【0093】反応2で得られたカルボン酸体(600mg, 1.83mmol)と4-トリフルオロメチルベンジルアミン(644mg, 3.68mmol)を実施例5の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物(720

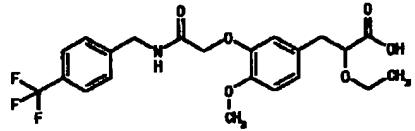
mg, 81%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.58(d, 2H, J=8.3Hz), 7.52(bs, 1H), 7.38(d, 2H, J=8.3Hz), 6.92-6.86(m, 2H), 6.78(d, 1H, J=8.2Hz), 4.60(s, 2H), 4.59(d, 2H, J=7.9Hz), 4.18(q, 2H, J=7.3Hz), 3.95(t, 1H, J=7.3Hz), 3.70(s, 3H), 3.67-3.56(m, 1H), 3.39-3.28(m, 1H), 2.93(d, 2H, J=7.3Hz), 1.25(t, 3H, J=7.3Hz), 1.17(t, 3H, J=7.3Hz)

【0094】〔反応4〕2-エトキシ-3-[3-(N-(4-トリフルオロメチルベンジル)カルバモイルメトキシ)-4-メトキシフェニル]プロパン酸の合成〔化39〕

【0095】

【化39】



30 【0096】反応3で得られたエステル体(720mg, 1.47mmol)を実施例1の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物(680mg, 100%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.58(d, 2H, J=7.9Hz), 7.54(bt, 1H, J=5.6Hz), 7.37(d, 2H, J=7.9Hz), 6.90(d, 1H, J=2.0, 8.3Hz), 6.85(d, 1H, J=2.0Hz), 6.79(d, 1H, J=8.3Hz), 4.64(s, 2H), 4.57(d, 2H, J=5.6Hz), 4.06(dd, 1H, J=4.6, 6.6Hz), 3.69(s, 3H), 3.65-3.42(m, 2H), 3.05(dd, 1H, J=4.6, 14.0Hz), 2.96(dd, 1H, J=6.6, 14.0Hz), 1.19(t, 3H, J=6.9Hz)

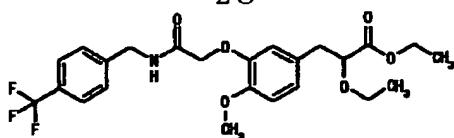
40 【0097】〔実施例8〕3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成：〔化42〕

〔反応1〕3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-シアノフェノキシ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エチルエステルの合成〔化40〕

【0098】

【化40】

28



30

理して、表題の目的化合物（510mg, 77%）を白色アモルファス固体として得た。

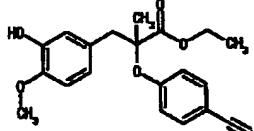
<sup>1</sup>H-N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$ =7.51(d, 2H, J=8.9Hz), 7.41-7.28(m, 5H), 6.84-6.74(m, 5H), 5.70(bs, 1H), 5.14(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.25and3.07(2d, each 1H, J=13.9Hz), 1.42(s, 3H)

【0106】[実施例9] 2-(4-シアノフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]-2-メチルプロパン酸：例示化合物8 [化45]

[反応1] 2-(4-シアノフェノキシ)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン酸エチルエステルの合成 [化43]

【0107】

【化43】



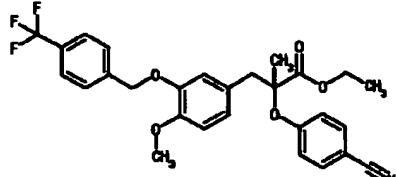
【0108】実施例8の反応2で得られたベンジル体（1.38g, 3.10mmol）をエタノール（30ml）に溶解し、常圧水素雰囲気下にて10%パラジウム-炭素（50%含水品）（380mg）を加え、室温にて1時間激しく攪拌を行った。反応液から触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Merck社製C-300相当品, 50g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:3）で精製し、表題の目的化合物（960mg, 87%）を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$ =7.53(d, 2H, J=8.9Hz), 6.89-6.66(m, 5H), 5.58(s, 1H), 4.20(q, 2H, J=7.2Hz), 3.88(s, 3H), 3.25and3.09(2d, each 1H, J=13.8Hz), 1.51(s, 3H), 1.19(t, 3H, J=7.2Hz)

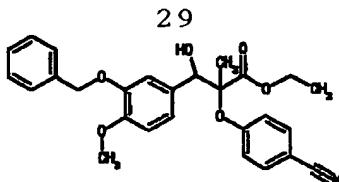
【0109】[反応2] 2-(4-シアノフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]-2-メチルプロパン酸エチルエ斯特ルの合成 [化44]

【0110】

【化44】



【0111】反応1で得られたフェノール体（710mg, 2mmol）と4-トリフルオロメチルベンジルブロマイド（717mg, 3mmol）を用いて、実施例3の反応1と同様に処理し、表題の目的化合物（97



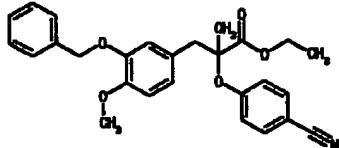
【0099】3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド（3.63g, 15mmol）と2-(4-シアノフェノキシ)プロパン酸エチルエ斯特ル（3.59g, 18mmol）から実施例1の反応1と同様に処理し、表題の目的化合物（6.06g, 92%）を無色透明シロップとして得た。  
<sup>1</sup>H-N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$ =7.52-7.29(m, 7H), 7.01-6.74(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.06(d, 0.8H, J=3.7Hz), 4.98(d, 0.2H, J=4.3Hz), 4.20-4.15(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.98-2.85(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.18(t, 3H, J=7.3Hz)

【0100】[反応2] 3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルエ斯特ルの合成

【化41】

【0101】

【化41】

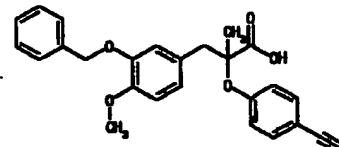


【0102】反応1で得られたアルコール体（6.0g, 13.6mmol）を実施例1の反応2と同様に処理し、表題の目的化合物（2.10g, 35%）を無色透明シロップとして得た。  
<sup>1</sup>H-N.M.R. ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$ =7.54-7.25(m, 7H), 6.84-6.74(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.13(q, 2H, J=6.9Hz), 3.88(s, 3H), 3.23and3.04(2d, each 1H, J=14.2Hz), 1.40(s, 3H), 1.16(t, 3H, J=6.9Hz)

【0103】[反応3] 3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸 [化42]

【0104】

【化42】



【0105】反応2で得られたエステル体（710mg, 1.59mmol）を実施例1の反応3と同様に処

10

20

30

40

50

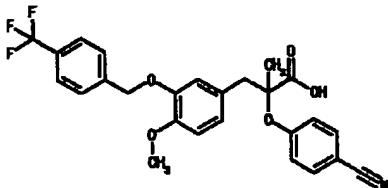
31

0mg, 94%)を無色透明シロップとして得た。  
<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.62-7.49(m, 6H), 6.86-6.71(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.13(q, 2H, J=7.3Hz), 3.89(s, 3H), 3.23and3.06(2d, each 1H, J=13.9Hz), 1.41(s, 3H), 1.15(t, 3H, J=7.3Hz)

【0112】[反応3] 2-(4-シアノフェノキシ)-3-[4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルオキシフェニル]-2-メチルプロパン酸の合成 [化45]

【0113】

【化45】



【0114】反応2で得られたエステル体(950mg, 1.85mmol)を実施例1の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物(750mg, 84%)を白色アモルファス固体として得た。

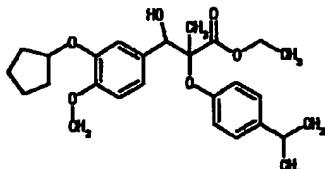
<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz) δ=7.66-7.50(m, 6H), 6.86-6.74(m, 5H), 6.40(bs, 1H), 5.16(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.28and3.07(2d, each 1H, J=13.8Hz), 1.42(s, 3H)

【0115】[実施例10] 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成: 例示化合物49 [化48]

[反応1] 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸 エチルエステルの合成 [化46]

【0116】

【化46】



【0117】2-(4-イソプロピルフェノキシ)プロパン酸 エチルエステル(1.01g, 4.3mmol)と3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(1.14g, 5.2mmol)を用いて実施例1の反応1と同様に処理して、表題の目的化合物(803mg, 42%)を淡黄色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ=7.14-6.91(m, 3H), 7.01(s, 1H), 6.91-6.75(m, 3H), 6.74(d, 1H, J=8.8Hz), 5.12-5.02(m, 1H), 4.90-4.62(m, 1H), 4.22(q, 1H, J=7.4Hz), 3.84(s, 3H), 3.16-2.69(m, 1H), 2.03-1.42

10

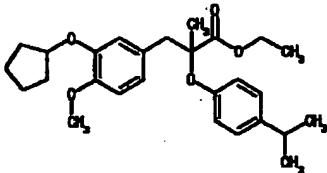
32

(m, 8H), 1.36-1.10(m, 12H)

【0118】[反応2] 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸 エチルエステルの合成 [化47]

【0119】

【化47】



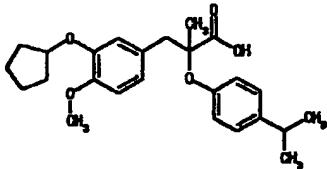
【0120】反応1で得られたアルコール体(400mg, 0.88mmol)を実施例1の反応2と同様に処理し、表題の目的化合物(353mg, 91%)を無色透明シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ=7.12-7.01(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.99-6.62(m, 4H), 4.76-4.65(m, 1H), 4.21(q, 2H, J=7.1Hz), 3.82(s, 3H), 3.30and3.05(2d, each 1H, J=14Hz), 2.83(quintet, 1H, J=6.8Hz), 2.03-1.48(m, 8H), 1.38(s, 3H), 1.23(t, 3H, J=7.1Hz), 1.20(d, 6H, J=6.8Hz)

【0121】[反応3] 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル]-2-(4-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸の合成 [化48]

【0122】

【化48】



【0123】反応1で得られたエステル体(318mg, 0.72mmol)を実施例1の反応3と同様に処理し、表題の目的化合物(319mg, 100%)を無色透明シロップとして得た。

40 <sup>1</sup>H-N.M.R.(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ=7.22-7.04(m, 2H), 7.01-6.66(m, 4H), 6.88(s, 1H), 4.82-4.61(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.31and3.14(2d, each 1H, J=15Hz), 2.86(quintet, 1H, J=7.1Hz), 2.03-1.48(m, 8H), 1.43(s, 3H), 1.21(d, 6H, J=7.1Hz)

【0124】[試験例1] PPAR $\alpha$ およびPPAR $\gamma$ アゴニスト活性の評価 (in vitro)

一般式(1)で示される本発明化合物がPPAR受容体制御活性を有することは以下の実験で証明された。

PPAR $\alpha$ アゴニスト活性、PPAR $\gamma$ アゴニスト活性の測定

50

1) ヒトPPAR $\alpha$ ,  $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料

全体の操作は基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また、酵母One-Hybrid、または、Two-Hybrid

Hybridシステムで常法となっている手法を活用した。  
【0125】酵母の基本転写因子であるGal4蛋白の応答配列、UASを5回繰り返したエンハンサー配列とチミジンキナーゼ(TK)プロモーターの支配下にルシフェラーゼ遺伝子(luc)をもつレポータープラスミドとして、pGL2-UAS5-TK-lucを作製した。

【0126】すなわち、TKプロモーターをもつpRL-TK(商品名、プロメガ、カタログNo. E2241)を鏡型として、

5'プライマー(配列番号1) : 5'-GCTAGATCT(CGACGGAGTACTGTCCTCCGAGCT) x 2 CGAGGCCCGCCCCAGC GT CTTGTC-3'.

3'プライマー(配列番号2) : 5'-TTAAGCTT CTGCAGCACGCTGTGACGCTGTAAAGCGGGTCGCTGCAGGG-3'

を用いてUASを2回繰り返したエンハンサー配列の下流にTKプロモーター(-105/+51)をコードするDNA断片をPCRにより増幅、Xho I-Hind IIIで切断後pGL2-Basic vector(商品名、Promega社、カタログNo. E1641)のルシフェラーゼ構造遺伝子の上流に位置するXho I-Hind III部位に挿入し pGL2-UAS2-TK-lucを得た。次に、Gal4応答配列を3回繰り返したエンサー配列の合成DNA(配列番号3) : 5'-ATTGGTAC(CGACGGAGTACTGTCCTCCGAGCT) x 3 AGATCTCGACをKpn IとBgl IIで切断後pGL2-UAS2-TK-lucのKpn I-Bgl II部位に挿入してpGL2-UAS5-TK-lucを作製した。

【0127】酵母Gal4蛋白のDNA結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒトPPAR $\alpha$ または、 $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下の様に作製した。すなわち、pSG5(商品名、STRATAGENE社、カタログNo. 216201)を基本発現ベクターとしてプロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体のそれに交換した。

【0128】Gal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流にヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAがフレームが合うように融合してpSG5(商品名)のプロモーター・エンハンサー領域の下流に挿入した。この際発現したキメラ受容体が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド

結合領域のアミノ末端にはSV-40 T-antigen由来の核移行シグナル、Ala-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-Gly(配列番号4)を配するようなDNA配列とした。

【0129】ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjeeら(J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 51, P157(1994)参照)、M. E. Greenら(Gene Expression., Vol. 4, P281(1995)参照)に記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

ヒトPPAR $\alpha$ リガンド結合領域: Ser<sup>167</sup>-Tyr<sup>468</sup>

ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: Ser<sup>176</sup>-Tyr<sup>478</sup>

(ヒトPPAR $\gamma$ 1受容体、ヒトPPAR $\gamma$ 2受容体ではSer<sup>204</sup>-Tyr<sup>506</sup>に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失したGal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目のアミノ酸配列とSV-40 T-antigenの核移行シグナルのみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調製した。

【0130】2) ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いたCV-1細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ変形イーグル培地(DMEM)に牛胎児血清(Intergen社、カタログNo. 1020-90)を終濃度10%になるように添加し、さらに終濃度50U/mlのベニシリソングと50 $\mu$ g/mlの硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37°Cで培養した。

【0131】トランسفエクションの前日に、細胞を予め24ウェルプレートに1.5 $\times$ 10<sup>5</sup> cells/we 11播種しておき、LipofectAMINE(商品名、GIBCOBRL社、カタログNo. 26300-61)を使用してトランسفエクションを行った。すなわち、1ウェルあたり、40 $\mu$ lの無血清培地Opti-MEM(商品名、GIBCOBRL、カタログNo. 31985-070)にレポータープラスミド100ng、Gal4-PPAR発現ベクター12.5ng、内部コントロールとしてのpRL-TK(商品名)200ng、キャリアDNAとしてpGEM-3Zf(+) (商品名、プロメガ社、カタログNo. P2271)287.5ngとLipofectAMINE(商品名、GIBCOBRL社、カタログNo. 26300-61)2.6 $\mu$ lをよく混合後、170.2 $\mu$ lのOpti-MEM(商品名)を加え、PBS(Phosphate Buffered Saline)とO

50 sphate Buffered Saline)とO

*p t i -MEM* (商品名)で洗浄した上記細胞に添加した。37°Cで16時間培養後、本発明化合物を添加したDMEM-10%活性炭・デキストラン処理牛胎児血清(商品名、*HyClone*、カタログ番号、SH30068.03)に置換し、37°Cで24時間培養、細胞を融解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

【0132】PPAR $\alpha$ アゴニスト活性に関しては、PPAR $\alpha$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性できる陽性対照化合物Wy-14,643 (Cell, Vol. 83, P813 (1995)、J. Biol. Chem., Vol. 270, P12953 (1995)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 94, P4312 (1997), J. Biol. Chem., Vol. 272, P3406 (1997) 参照) 10 $\mu$ M添加時のルシフェラーゼ活性を100としたときの本発明化合物0.1、1.0、10 $\mu$ M添加時の相対活性を表1 [表1] に示した。

【0133】PPAR $\gamma$ アゴニストに関しては、PPAR $\gamma$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性できる陽性対照化合物Pioglitazone (Cell, Vol. 83, P803 (1995)、J. Biol. Chem., Vol. 270, P12953 (1995) 参照) 1 $\mu$ M添加時のルシフェラーゼ活性を100とした時の本発明化合物0.1、1.0、10 $\mu$ M添加時の相対活性を表2 [表2] に示した。

## 【0134】

## 【表1】

表1.

PPAR $\alpha$ アゴニスト活性

化合物番号	相対活性		
	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M
実施例1 (2)	0.2	0.2	5.8
実施例2 (25)	0.2	3.8	12.4
実施例4 (36)	17.3	22.0	21.7
実施例8 (1)	0.1	0.1	0.1
実施例9 (8)	0.1	0.2	21.0

NT=Not Tested

## 【0135】

## 【表2】

表2.

PPAR $\gamma$ アゴニスト活性

化合物番号	相対活性		
	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M
実施例1 (2)	13.1	81.1	91.9
実施例2 (25)	0.9	3.6	67.9
実施例4 (36)	64.9	90.2	83.7
実施例8 (1)	8.5	60.4	98.9
実施例9 (8)	54.7	107.0	96.4

NT=Not Tested

【0136】[試験例2] インスリン刺激による糖取り込みをhTNF $\alpha$ が抑制する現象を化合物が解除す

る作用の評価試験 (*in vitro*) 一般式(1)で示される本発明化合物が、インスリン刺激による糖取り込みをhTNF $\alpha$ が抑制することを解除する作用、を有することは以下の実験で証明された。

【0137】3T3-L1脂肪細胞でのインスリン刺激によるグルコースの取り込みをhTNF $\alpha$ が抑制する現象を化合物が解除する作用は、培地中のグルコース濃度の測定により検討した。

【0138】即ち、マウス3T3-L1線維芽細胞(大日本製薬製)を10%牛血清を含むダルベッコ改変イグル培地(DMEM)に懸濁し24穴コラーゲンコートプレートに播種してコンフルエントまで培養した。その後更に2日間培養した後(この培養が終了した日を分化誘導0日目とした)、培地を分化誘導培地(10%牛胎児血清、0.5mM 3-isobutyl-1-methylxanthine、0.25 $\mu$ M dexamethasone、1 $\mu$ g/mlインスリンを含むDMEM)に交換して40時間培養した。分化誘導2日目で10%牛胎児血清、1 $\mu$ g/mlインスリンを含むDMEMに培地交換し、分化誘導4日目で10%牛胎児血清、50ng/mlインスリンを含むDMEMに培地交換して培養した。細胞が脂肪細胞に十分に分化した分化誘導7日目に、10%牛胎児血清、50ng/mlインスリン、5ng/ml hTNF $\alpha$ を含むDMEMに本発明化合物を添加し培養した。本発明化合物はDMSOに溶解した後、DMSOの終濃度が0.1%となるよう培地に添加した。分化誘導9日目に本発明化合物を含む分化誘導7日目と同組成の培地に交換した。以上の培養においては、コントミネーション防止のため培地には全て50U/mlペニシリング、50 $\mu$ g/ml硫酸ストレプトマイシンを添加し、培養は37°C、5%炭酸ガス中で行なった。分化誘導11日目に血清の影響を除く目的で培地を2%牛血清アルブミン(BSA)を含むDMEM培地に交換し、4時間培養した。培地を除去し、0.1%BSA、180mg/lグルコースを含むKrebs-Ringer buffer(1.2mM KH<sub>2</sub>P<sub>O</sub><sub>4</sub>、4.7mM KC<sub>1</sub>、118mM NaCl、2.5mM NaHCO<sub>3</sub>、2.5mM CaCl<sub>2</sub>、pH 7.4)で細胞を洗浄した後、0.1%BSA、180mg/lグルコース、0.5ng/mlインスリンを含むKrebs-Ringer bufferを1ウェル当たり300 $\mu$ l添加し、37°C、5%炭酸ガス中で3時間培養した。糖取り込みの指標である培養上清中のグルコース濃度はグルコースCIIテストワコー(和光純薬工業社製)によって測定した。本発明化合物(10 $\mu$ M)の活性(hTNF $\alpha$ 誘起糖取り込み抑制の解除作用)は陽性対照化合物(Pioglitazone 10 $\mu$ M)の活性を100として相対値で表示した。その結果を表3 [表3] に示す。

【表3】  
表3.*hTNFα*による経代謝抑制の化合物による解除

化合物番号	相対活性
実施例 1 (2)	99
実施例 2 (25)	88
実施例 3 (31)	101
実施例 4 (36)	128
実施例 5 (44)	48
実施例 6 (46)	0
実施例 7 (47)	46
実施例 8 (1)	101
実施例 9 (8)	90
実施例 1 (49)	74

NT=Not Tested

【0140】[試験例3] 糖尿病モデルマウス(STZマウス)を用いた血糖低下および脂質低下作用の評価試験(*in vivo*)Streptozotocine(STZ)誘発1型糖尿病マウスを用いた。すなわち、ddYマウス(雄性、日本クレア、5週令)にSTZ 120mg/kgを腹腔\*  
表4.

## STZマウスを用いた血糖低下および血中脂質低下作用の評価試験結果

化合物群	投与量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)	トリグリセライド低下率 (%)	遊離脂肪酸低下率 (%)
実施例1	100	14	48	49
実施例2	100	16	41	16
実施例4	30	4	47	26
実施例3	100	19	58	33
実施例9	100	12	47	13
ピオグリタツン	30	3	-13	13
ピオグリタツン	300	4	39	55

【0142】低下率(%) = {1 - (各群の11日目のパラメーター) / (対照群の11日目のパラメータ)} × 100

【0143】

【発明の効果】本発明化合物は新規物質であり、実施例※

※および試験例で示したように核内転写因子であるPPARαまたはγを強く作動させる。また、低毒性であるこ

とからPPARαまたはγに関与する各種疾患に対する予防または治療薬として有用性が期待される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	マークド(参考)
A 61 K	31/381	A 61 K 31/381	
	31/423	31/423	
A 61 P	1/00	A 61 P 1/00	
	1/04	1/04	
	1/16	1/16	
	3/06	3/06	
	3/10	3/10	
	7/00	7/00	
	9/10	9/10	
	11/00	11/00	
	11/06	11/06	
	29/00	29/00	
	101	101	

101

31/06	31/06
31/18	31/18
35/00	35/00
37/00	37/00
37/08	37/08
C 07 C 69/734	C 07 C 69/734
217/18	217/18
233/69	233/69
235/06	235/06
255/54	255/54
C 07 D 263/32	C 07 D 263/32
263/58	263/58
333/70	333/70

101

B

(72)発明者 中尾 優史  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

(72)発明者 浅田 典明  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

(72)発明者 竹林 のぞみ  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

(72)発明者 木林 健治  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

(72)発明者 右田 秀幸  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

(72)発明者 森川 麻紀  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AD03  
AE02 AE03 AF06 BA03 BA08  
CA24

4C086 BB03 BC69 BC70 MA01 MA04  
NA14 ZA36 ZA45 ZA51 ZA59  
ZA66 ZA75 ZB02 ZB05 ZB07  
ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33  
ZB35 ZB38 ZC33 ZC35 ZC42  
ZC55

4C206 AA01 AA02 AA03 DA21 DB21  
DB43 GA06 GA07 GA22 GA26  
HA14 MA01 MA04 NA14 ZA36  
ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA75  
ZB02 ZB05 ZB07 ZB11 ZB13  
ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZB38  
ZC33 ZC35 ZC42 ZC55

4H006 AA01 AA03 AB20 AB22 AB23  
AB27 AB29 BJ50 BM10 BM71  
BP30 BR30 BS10 BT12 BU32  
RA06

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.